

Zdravljenje alergijskih bolezni takojšnje preobčutljivosti v nosečnosti

Treatment of allergic diseases during pregnancy

Mihaela Zidarn,¹ Ksenija Geršak,² Nissera Bajrovič,¹ Miha Lučovnik,³
Maja Jošt,¹ Živa Novak,³ Mitja Košnik¹

¹ Bolnišnica Golnik
– Klinika za pljučne
bolezni in alergijo,
Golnik 36, Golnik

² Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Ginekološka klinika,
Inštitut za medicinsko
genetiko, Štajmerjeva 3,
Ljubljana

³ Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Ginekološka klinika,
Klinični oddelek za
perinatologijo,
Zaloška 11, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Mihaela Zidarn,
Bolnišnica Golnik –
Klinika za pljučne bolezni
in alergijo, Golnik 36,
Golnik
tel.: 042569111,
fax.: 042569117,
e-mail: mihaela.zidarn@
klinika-golnik.si

Ključne besede:

alergijski rinitis,
urtikarija, anafilaksija,
antihistaminiki,
inhalacijski glukokortikoidi

Key words:

allergic rhinitis,
urticaria, anaphylaxis,

Izvleček

Pri nosečnicah se pogosto srečamo z alergijskimi boleznimi. Zdravljenje alergijskih bolezni v nosečnosti se ne razlikuje bistveno od zdravljenja alergijskih bolezni v splošni populaciji. V večji meri poudarjamo izogibanje alergenom in se posvečamo zdravstveni vzgoji nosečnice. Neposredne raziskave, ki proučujejo, kako zdravljenje alergijskih bolezni vpliva na potek nosečnosti, so izjemno redke. V nosečnosti uporabljamo zdravila, ki so na tržišču že dlje, zato je za njih na voljo več posrednih podatkov o varnosti med nosečnostjo. Lokalna zdravila imajo prednost pred sistemskimi. Odsvetujejo dekongestive. Po podatkih o varnosti antihistaminikov med nosečnostjo sta najbolj varni učinkovini cetirizin in loratadin. Med inhalacijskimi glukokortikoidi je zdravilo izbire budesonid. Pri anafilaksiji v nosečnosti je zdravljenje enako kot zunaj nosečnosti.

Abstract

Pregnant women often have an allergic disease. The treatment of allergic diseases in pregnancy does not differ much from the treatment in general population. More important is allergen avoidance and health education of pregnant woman. Double blind placebo controlled trials of the treatment of allergic diseases in pregnancy are extremely rare. Use of drugs that have been on the market for longer time is recommended, because there is more information available on the safety of these drugs. Drugs for local use are generally safer than systemic drugs. It is recommended that nasal decongestants should be avoided. Among antihistamines the drugs of choice are cetirizine and loratadine. Among inhaled corticosteroids the drug of choice is budesonide. The treatment of anaphylaxis is the same as in general population.

Uvod

Alergijske bolezni se pojavljajo pogosto. Obolevajo predvsem mladi ljudje, med njimi tudi nosečnice. Prevalenca alergijskega rinitisa med odraslimi prebivalci Evrope je skoraj 25%.¹ Vsaj 15% ljudi enkrat v življenju doleti urtikarija.² Življenjsko ogrožajočo anafilaksijo prizadene do 3% ljudi.³

Alergijske bolezni so kronične narave in so ozdravljive le v redkih primerih. Bolnice z alergijsko boleznijo, ki zanosijo, in nosečnice, ki zbolijo na novo, praviloma potrebujejo zdravljenje alergijskih bolezni tudi v nosečnosti. V tem prispevku želimo opredeliti zdravljenje alergijskih bolezni v nosečnosti in vpliv nekaterih protialergijskih zdravil na plod.

antihistamines, inhaled corticosteroids

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 529–37

Prispelo: 1. jul. 2010,
Sprejeto: 29. apr. 2011

Splošni pristop pri zdravljenju alergijskih bolezni

Zdravljenje vseh alergijskih bolezni obsega izogibanje alergenom, zdravljenje z zdravili, specifično imunoterapijo in zdravstveno vzgojo.

Osnovni ukrep je izogibanje alergenom in ustrezna informiranost nosečnice o možnostih izogibanja. Pri nekaterih alergijskih boleznih je učinkovito izogibanje enostavno, npr. pri anafilaksiji, ko poznamo vzročni alergen in se mu ni težko izogniti. Večini vdihanih alergenov pa se je skoraj nemogoče povsem izogniti, prav tako je nosečnica izpostavljena alergenom tudi med porodom (antibiotiki, anestetiki, oksitocin, lateks). V teh primerih moramo dodati zdravila, vendar je ob veliki izpostavljenosti alergenom njihov učinek lahko zanemarljiv.

Zdravila za zdravljenje alergijskih bolezni delimo na zdravila za preprečevanje alergijskih bolezni in zdravila, ki olajšujejo simptome. S preprečevalnimi zdravili blažimo alergijsko vnetje in tako preprečujemo, da bi simptomi alergijske bolezni sploh nastali. Z olajševalci lajšamo simptome alergijskih bolezni.

Glede na način uporabe delimo zdravila za zdravljenje alergijskih bolezni na lokalna in sistemska zdravila. V nosečnosti zaradi manjše verjetnosti stranskih učinkov priporočamo lokalna zdravila, če je le mogoče.

Diagnosticiranje alergijske bolezni v nosečnosti

Večina nosečnic z alergijskimi boleznimi ima diagnozo poznano že od prej.⁴ Kadar na alergijsko bolezen prvič posumimo med nosečnostjo, senzibilizacijo potrdimo z določanjem specifičnih protiteles IgE *in vitro*. Kožni testi alergije so zaradi (sicer zelo majhne) možnosti sistemskega preobčutljivega odziva relativno kontraindicirani.

Varnost zdravil za zdravljenje alergijskih bolezni v nosečnosti

Za večino sodobnih zdravil ni z dokazimi podprtih podatkov o varnosti jemanja v

nosečnosti, ker raziskave, s katerimi bi to lahko ugotavljali, niso etično sprejemljive. Večinoma obstajajo le študije na brijih živalih. Vendar kljub temu obstajajo številni posredni podatki o varnosti zdravil v nosečnosti. Najbolj objektivni pristop omogočajo epidemiološke prospektivne raziskave, v katere so vključene teratološko-informacijske službe iz različnih držav. Pomembno je večletno sledenje razvoja otrok, ki so bili v določenem prenatalnem obdobju izpostavljeni posamezni učinkovini. Na osnovi teh podatkov so zdravila v klasifikaciji FDA glede varnosti jemanja v nosečnosti razvrščena v pet kategorij.⁵ Na splošno velja, da so v nosečnosti bolj priporočljiva zdravila, ki so dlje časa v uporabi in jih je tako jemalo več nosečnic. Pri teh zdravilih obstaja večja verjetnost, da bi potencialni škodljivi učinek na plod že prepoznali.

Antihistaminiki H₁

Antagonisti histaminskih receptorjev H₁ zavrejo učinek glavnega posrednika takojšnjega preobčutljivega odziva – histamina.

Antihistaminiki prve generacije

Dosedanje raziskave zaenkrat niso opisale škodljivega učinka klemastina na plod.^{6,7} Klasične analize šestih prirojenih nepravilnosti (srčno-žilne nepravilnosti, zajčja ustnica, spina bifida, redukcije udov, polidaktilija, hipospadija) niso pokazale odstopanj od pojavnosti v splošni populaciji. Pri uporabi v zadnjih dveh tednih pred porodom so opisali retrolentalno fibroplazijo pri nedonošenčkih. Klemastin se izloča v materino mleko in doseže 25–50 % koncentracije, ki je v materini krvi. Pri odmerku 1 mg dvakrat na dan lahko povzroči nespečnost, razdražljivost in jokavost dojenčka.

Zaenkrat tudi niso opisali škodljivega učinka dimetindena na plod.^{6,7} Poskusi na živalih niso pokazali teratogenega ali fetotoksičnega delovanja niti pri odmerkih 200 mg/kg/dan. Dimetinden se v mleko izloča v zelo majhnih koncentracijah.

Antihistaminiki druge generacije

Za cetirizin poskusi na živalih niso pokazali teratogenega delovanja tudi pri odmerkih, ki so 220-krat večji od največjih dovoljenih odmerkov pri človeku.^{6,7} Podatki o uporabi med dojenjem niso dostopni, vendar zaradi majhne molekulske mase ne pričakujemo, da prehaja v materino mleko. Pri poskusih na živalih se je cetirizin izločal v mleko v 3 %.

Poskusi na živalih z loratadinom niso pokazali teratogenega delovanja tudi pri odmerkih, ki so bili 150-krat večji od največjih dovoljenih odmerkov pri človeku.^{6,7} Ni znano, ali loratadin prehaja skozi posteljico. Pri dnevnem odmerku 10 mg analize šestih prirojenih nepravilnosti niso pokazale odstopanj od pojavnosti v splošni populaciji. Loratadin in njegov metabolit se izločata v materino mleko in dosežeta največjo koncentracijo 2 uri po zaužitju, vendar je koncentracija v mleku manjša kot 1 % plazemske koncentracije.

Dezloratadin je aktivni metabolit loratadina. Zaenkrat v dostopni literaturi in teratogenih bazah ni podatkov o uporabi v nosečnosti.^{7,8} Poskusi na živalih pri odmerkih, ki so bili nad 200-krat večji od priporočljivih za človeka, so pokazali škodljiv vpliv na implantacijo in povečano verjetnost splava. Učinkovina naj bi prehajala tudi v mleko.

Feksofenadin v odmerku 60 mg/dan pri živalih povzroča slabšo implantacijo in poveča število zelo zgodnjih splavov.⁷ Zaenkrat ni opisanih primerov, da bi škodljivo učinkoval na plod. Tudi podatki o uporabi med dojenjem zaenkrat še niso dostopni.

Ker imamo več podatkov o varnosti antihistaminikov prve generacije v prvem trimesečju nosečnosti, nekateri avtorji v nosečnosti priporočajo antihistaminike prve generacije. Vendar jih zaradi sedacije večinoma ne uporabljamo. Najustreznejša antihistaminika za nosečnice sta tako cetirizin in loratadin iz druge generacije. V manjši prospektivni raziskavi, pri kateri so nosečnice prejemale hidrokisizin in cetirizin, niso ugotovili škodljivih posledic za plod.⁹ Tudi v raziskavi, ki je vključevala matere, ki so prejemale loratadin, niso ugotovili povečanega tveganja prirojenih malformacij.^{10,11} Za

novejše generacije antihistaminikov (feksofenadin, levocetirizin, desloratadin) je podatkov o varnosti zaenkrat še premalo, zato njihovo uporabo v nosečnosti odsvetujemo. Sklepanje le na osnovi sorodnosti molekul (cetirizin/levocetirizin) in farmakokinetičnih parametrov je lahko zavajajoče, kar se je pokazalo pri uporabi talidomida, kjer je teratogena racemna zmes oziroma ena od enantiomer.¹²

Antagonisti receptorjev H₂

V alergologiji to vrsto zdravila uporabljamo le pri neodzivni (refraktarni) anafilaksiji. Zdravilo izbire je ranitidin.

Glukokortikoidi

Sistemske glukokortikoidi so teratogeni za živali, vendar pri jasnih indikacijah (npr. pri poslabšanju astme) korist uporabe presega tveganje škodljivega učinka. Sistemska uporaba glukokortikoidov in njegovih metabolitov je indicirana pri hudih akutnih poslabšanih alergijske bolezni ali pri anafilaksiji.

Inhalacijski glukokortikoidi so trenutno najmočnejše dostopno zdravilo za alergijski rinitis in jih varno uporabljamo tudi pri bolnicah z astmo.¹³ Največ podatkov o varnosti obstaja za budezonid.

Budezonid in flutikazon sta inhalacijska glukokortikoida z zelo majhnim sistemskim učinkom na nosečnico, če jih uporabljamo v priporočenih odmerkih. V dvojno slepi raziskavi s placebom je 26 bolnic prejelo flutikazon propionat v nosnem spreju 8 tednov. Rezultati niso pokazali nikakršnih škodljivih učinkov za mater in plod.¹⁴

Budezonid pa je na poskusih na brejih živalih v 10-kratnih največjih dovoljenih odmerkih izkazal kot embriotoksičen in teratogen (razcep neba, mikrognatija, motnje osifikacije, agenezija timusa). Večja pojavnost razcepa ustnega neba (3- do 5-krat večja kot v splošni populaciji) je dokazana tudi novorojencih.^{10,15,16} Nekoliko zvečano tveganje opisujejo tudi pri nepravilnostih v razvoju srca. Retrospektivne postmarketinške raziskave so pokazale, da budezonid škoduje plodu pri dnevnem inhalacijskem odmer-

Tabela 1: Razdelitev stopenj anafilaksije po vodilnem simptomu in resnosti.

Stopnja	Oblika	Klinični znaki
I.	generalizirana urtikarija	generalizirana urtikarija, srbenje, oslabelost, anksioznost, tahikardija
II.	angioedem mehkih tkiv	poleg znakov I. stopnje še vsaj dva od naslednjih: angioedem mehkih tkiv, cmok v grlu, stiskanje v prsih, slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, omotica, tahikardija
III.	hudo dušenje	poleg znakov II. stopnje še vsaj dva od naslednjih: hudo dušenje, piskanje, stridor, disfagija, disartrijska, hripavost, zmedenost, tahikardija
IV.	hipotenzija	poleg znakov III. stopnje še vsaj dva od naslednjih: hipotenzija, kolaps, izguba zavesti, inkontinenca vode in blata, cianoza

ku 1600 µg v prvem trimesečju nosečnosti. Tako velike odmerke pa uporabljamo le pri redkih bolnicah s težko vodljivo astmo. Pri rinitisu uporabljamo odmerke 100–400 µg dnevno.

V materinem mleku je količina inhalacijskih glukokortikoidov zanemarljiva.¹⁷ Sistemski glukokortikoid prednizolon je prisoten v mleku v zelo majhnih koncentracijah. Enako pričakujemo tudi za druge glukokortikoide zaradi njihove majhne molekulske mase.

Metilprednizolon se presnavlja v posteljici in le približno 10 % odmerka doseže plod. Zdravljenje s prednizolonom ne poveča tveganja za splav, razvojne nepravilnosti pri plodu, mrtvorojenost ali smrt novorojenčka. Klinične raziskave niso potrdile teoretične nevarnosti zavrtja osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza pri plodu nosečnice, ki se zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov pa poveča tveganje za prezgodnji razpok plodovih ovojev.⁴

Večje je tudi tveganje za okužbe in nosečnostno sladkorno bolezen, glukokortikoidi pa vplivajo tudi na že obstoječo (nosečnostno) sladkorno bolezen. Zato potrebujejo nosečnice, ki se zdravijo z glukokortikoidi, natančnejše spremljanje vrednosti krvnega sladkorja. Daljše sistemsko zdravljenje (nekaj mesecev) z večjimi odmerki (več kot 16 mg metilprednizona/dan) lahko povzroči intrauterini zastoj rasti ploda. Zato moramo skrbno nadzorovati plodovo rast.⁴

Adrenalin

Adrenalin je zdravilo izbire in nujno zdravilo za anafilaksijo. Ne prehaja v plod,

ker ga posteljica inaktivira⁶, vendar pa zmanjša pretok krvi skozi posteljico. Bolnice, ki so v prvem trimesečju nosečnosti prejemale adrenalin, so večkrat, kot je pričakovano v splošni populaciji, rodile otroke z večjimi (major) ali manjšimi (minor) prirojenimi napakami.¹⁸ Vendar so nepravilnosti verjetneje povezane z urgentnimi stanji, ki so pri nosečnicah zahtevala uporabo adrenalina, kot pa z učinkom adrenalina. Eno uro trajajoča hipotenzija pri alergijskem odzivu lahko privede do hipoksije ploda in znotrajlobanjskih krvavitev. Tudi pri živalih so dokazali, da zmerna hipoksemija (1–5 ur) v času organogeneze povzroča različne razvojne nepravilnosti, ki so odvisne od embrionalne starosti zarodka v času poskusa.⁷ Uporaba adrenalina v nosečnosti ni indikacija za prekinitev nosečnosti. Tudi škodljivih vplivov med dojenjem ne poznamo.

Dekongestivi

Dekongestivi ali vazokonstriktorji vplivajo na tonus n. simpaticusa, ki uravnava krvne žile, in povzročijo vazokonstrikcijo.¹⁹ Uporabljajo se za simptomatsko odpravo zamašenosti nosu pri alergijskem in nealergijskem rinitisu. Daljša lokalna uporaba (več kot 10 dni) lahko povzroči t. i. medikamentozni rinitis.²⁰ Za večino peroralnih dekonjestivov (razen psevdoefedrina) so pri živalih dokazali teratogenost. Psevdoefedrin poveča tveganje za nastanek gastroshize za 2- do 3-krat.²¹ Dekongestivov nosečnicam ne priporočamo, tudi ne v lokalni obliki.

Specifična imunoterapija

Pri specifični imunoterapiji z vnosom postopno naraščajočih odmerkov alergena v obliki podkožnih vbrizgavanj ali s sublingvalnim dajanjem poskušamo doseči toleranco bolnika za ta alergen. Imunoterapijo uporabljamo pri zdravljenju težjih oblik alergijskega rinitisa in pri bolnikih, ki so utrpeli anafilaksijo po piku kožekrilca. V nosečnosti imunoterapije ne uvajamo. Specifična imunoterapija, uvedena že pred nosečnostjo in ki poteka brez zapletov, je varna tudi v nosečnosti.²²

Alergijski rinokonjunktivitis

Značilni simptomi so epizode kihanja, voden izcedek iz nosu, občasna zamašenost nosu ter srbež in solzenje oči. Alergijski rinitis glede na trajanje delimo na občasni in trajni. Pri občasnem rinitisu so simptomi prisotni več kot eno uro na dan, vsaj 2 dni, vendar manj kot 4 dni v tednu in 4 zaporedne tedne. O trajnem rinitisu pa govorimo, če so simptomi prisotni več kot 4 dni v tednu in/ali več kot 4 tedne zapored.

Stopnjo rinitisa opredelimo glede na to, kako vpliva na kakovost življenja. O blagem rinitisu govorimo, če ne moti vsakodnevnih dejavnosti ter dejavnost na delovnem mestu ali v šoli, če ne moti spanja in če nobeden od simptomov ni izrazito moteč. Sicer govorimo o zmerni ali težki obliki rinitisa.

Alergijski rinitis povzročajo celoletni alergeni, ki so praviloma prisotni v notranjih prostorih (pršica, hišni ljubljenci, plesni) in sezonski alergeni, ki se nahajajo predvsem v zunanem okolju (pelod dreves, trav, plevelov, spore plesni).

Mednarodne smernice za zdravljenje alergijskega rinitisa ARIA priporočajo, da pri zdravljenju alergijskega rinitisa v nosečnosti izberemo zdravilo, za katerega je največ podatkov o varnosti v nosečnosti.²³ Diferencialnodiagnostično je potrebno upoštevati hormonski rinitis v nosečnosti.

Samo izogibanje inhalacijskim alergenom ne da klinično značilnih rezultatov. Metode za zmanjševanje količine alergena (npr. pršice) v prostorih se niso izkazale kot pomembno klinično učinkovite.²³ Koristno je

izpiranje nosu s fiziološko raztopino.²⁴ Blage oblike občasnega alergijskega rinitisa zdravimo s H₁-antihistaminiki v lokalni ali sistemski obliki. Pri zmernih do težkih oblikah občasnega alergijskega rinitisa in pri blagem trajnem alergijskem rinitisu sta terapevtski možnosti antihistaminik ali nosni glukokortikoid. Za zmerno do težko obliko alergijskega rinitisa pa je zdravilo izbire nosni glukokortikoid. Pri konjunktivitisu dodamo lokalni ali sistemski antihistaminik ali stabilizator mastocitov (lodoksamid ali olopatanol) v očesnih kapljicah.

Anafilaksija

Anafilaksija je življenjsko ogrožajoči takojšnji sistemski preobčutljivostni odziv. Klinična slika je pestra. Najbolj uporabna je razdelitev stopenj anafilaksije po vodilnem simptomu in resnosti, ki jo je predlagal Mueller za klasifikacijo reakcij po piku žuželk (Tabela 2).²⁵

Diferencialnodiagnostično moramo anafilaktični šok razlikovati od embolije s plodovnico (anafilaktoidni sindrom v nosečnosti).^{18,26} To je redek zaplet v nosečnosti (pogostost med 1/8.000 in 1/80.000 nosečnosti) s smrtnostjo več kot 60 %. Najpogosteje se pojavi med porodom ali v prvih 30 minutah po porodu.²⁷ Klinično se kaže s prehodno dispnejo, ki ji sledi kolaps srca in obtočil, temu pa sledi koagulopatija. Kaskada dogodkov se začne z vstopom plodovnice in z njo fetalnih antigenov v materin krvni obtok (kar se zgodi pri večini normalnih porodov) in anafilaktoidno (in ne pogojeno s protitelesi IgE) reakcijo organizma nanjo. Sproščajo se histamin, bradikinin, citokini, prostaglandini, levkotrieni, tromboksan in drugi vnetni posredniki.

Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev tudi:

- vazovagalni odziv, pri katerem je koža bleda, hladna, srčna akcija pa bradikardna, za razliko od anafilaksije, kjer je koža topla, rdeča, srčna akcija pa tahikardna. Lahko se pojavlja med popadki in porodom zaradi strahu, razburjenja in bolečine;
- sindrom votle vene: pri nosečnici, ki leži na hrbtu, lahko v visoki nosečnosti pride

Tabela 2: Ukrepi pri anafilaksiji glede na stopnjo.

Stopnja	Ukrepi
I.	<ul style="list-style-type: none"> - prekinitvev stika z alergenom; - hitrodelujoči antihistaminik (cetirizin, loratadin), 1–2 tableti per os; - nadzor vitalnih funkcij; - ko se stanje stabilizira, bolnico lahko odpustimo.
II.	<ul style="list-style-type: none"> - prekinitvev stika z alergenom; - hitrodelujoči antihistaminik (cetirizin, loratadin), 1–2 tableti per os ali klemastin 1–2 ampuli i. m./i.v.; - adrenalin 0,3 mg i.m. (1 mg v 1 ml); - glukokortikoid per os/i.v. (metilprednizolon 32–64 mg); - nadzor vitalnih funkcij; - ko se stanje stabilizira, bolnico opazujemo še nekaj ur.
III.	<ul style="list-style-type: none"> - prekinitvev stika z alergenom; - adrenalin 0,3–0,5 mg i.m. (glede na odziv ponovimo na 5 minut); - antihistaminik klemastin 1–2 ampuli i.m./i.v.; - intravenski kanal (0,9 % NaCl); - kisik (60–90 %); - inhalacijski agonist β_2 (salbutamol 3–4 vpihe ponavljamo v 15- do 20-minutnih presledkih); - glukokortikoid i.v. (metilprednizolon 80–125 mg); - nadzor in vzdrževanje vitalnih funkcij; - sprejem in 24-urno opazovanje v bolnišnici.
IV.	<ul style="list-style-type: none"> - prekinitvev stika z alergenom; - adrenalin 0,3–0,5 mg i.m. (glede na odziv ponovimo na 5 minut), v primeru slabega odziva i.v., razredčimo 1 mg v 10 ml, dajemo v odmerkih po 0,1 ml v nekaj minutah ali infuzijo 1 mg v 100 ml, začnemo s 30 ml/h, titriramo (pri i.v. uporabi adrenalina je potreben hemodinamski nadzor); - antihistaminik klemastin 1–2 ampuli i.m./i.v.; - kisik (60–90 %); - intravenski kanal, 1–2 litra kristaloida (20 ml/kg); - nadzor in vzdrževanje vitalnih funkcij; - glukokortikoid i.v. (metilprednizolon 125 mg); - sprejem in 24-urno opazovanje v bolnišnici; - po potrebi ranitidin, vazopresor, glukagon.

do hipotenzije zaradi pritiska noseče maternice na spodnjo votlo veno, kar lahko zmanjša minutni volumen za 30 %;

- laringealni stridor je lahko povezan z nosečniško laringopatijo ob preeklampsiji. Sočasna hipertenzija, periferni edemi in proteinurija govorijo v prid preeklampsiji. Nosečniška laringopatija se pojavi neposredno pred porodom;
- z naporom sproženi sindromi: pojav z naporom izzvane urtikarije, angioedem in bronhospazem med popadki in porodom. Pri diagnostiki pomaga predhodna anamneza pojava enakih težav med naporom.

Ob znakih anafilaksije nosečnico namestimo v položaj na levem boku in dodamo kisik preko maske. Vsi nadaljnji ukrepi so enaki kot zunaj nosečnosti (Tabela 3).²⁵

Poleg stanja nosečnice pa spremljamo tudi stanje ploda. Hipoksija ploda se kaže s spremembo plodovega srčnega utripa, zato je nujno snemanje kardiotokograma.

V primeru zastoja srca pri nosečnici moramo pričeti z oživljanjem. Raziskave so pokazale, da je zunanja masaža srca v tretjem trimesečju nosečnosti skoraj popolnoma neučinkovita.^{28–31} Od leta 1985 do 2004 je bilo objavljenih 38 primerov t. i. perimortem carskih rezov (v enem od primerov naj bi bil vzrok anafilaktoidna reakcija na dekstran).³² V primerih, ko je bil carski rez izveden v prvih petih minutah od zastoja srca, je bilo nevrološko normalnih 8 od 9 otrok; med 6 in 10 minutami 1 od 4 otrok; med 11 in 15 minutami 1 od 2 otrok in po 15 minutah 4 od 7 otrok. V 12 primerih je prišlo po carskem rezu do takojšnjega in očitnega izboljšanja hemodinamskega stanja matere. V 10 primerih tega izboljšanja ni bilo, oživljanje pa je bilo uspešno le pri dveh od 10 nosečnic. V nobenem primeru pa ni bilo opisano poslabšanje hemodinamskega stanja matere po carskem rezu.³³ S trdnimi dokazi podprtega odgovora na vprašanje, kdaj je najprimernejši čas za carski rez ob zastoju srca noseč-

nice, ni. Pomagamo si lahko z objavljenimi prikazi primerov, najnižjo stopnjo dokazov in predvsem z lastno klinično presojo.

Adrenalin je tudi v nosečnosti zdravilo izbire in prvo zdravilo, ki ga moramo dajati pri anafilaksiji.³⁴ Začetni odmerek je 0,3 do 0,5 mg adrenalina i. m. (v ampuli je adrenalin pripravljen v koncentraciji 1 mg v 1 ml). Praviloma ga vbrizgamo v anterolateralno stran stegna.³⁵ Odmerek ponavljamo na 5 do 15 minut.³⁶ Dodati moramo tekočino. Uporabimo fiziološko raztopino, ki jo vbrizgamo s hitrostjo 5 do 10 ml/kg v prvih 5 minutah; skupno naj nosečnica prejme vsaj en do dva litra tekočine (20 ml/kg), včasih je potrebno tudi več. Sistolni tlak naj ne bo nižji od 90 mmHg, nosečnica pa naj leži na levem boku. S tem preprečimo dodatno znižanje tlaka zaradi pritiska noseče maternice na spodnjo votlo veno. Če z intramuskularnim vbrizganjem adrenalina in s tekočino ne dosežemo zadostnega učinka, lahko vbrizgamo razredčeni adrenalin intravensko. 1 mg adrenalina razredčimo z 10 ml fiziološke raztopine. Začetni odmerek je 1 ml razredčine (0,1 mg), odmerek pa ponavljamo glede na učinek. Če imamo na razpolago infuzijsko črpalko, lahko damo kontinuirano infuzijo adrenalina. 1 mg adrenalina razredčimo s 100 ml fiziološke raztopine in začnemo z odmerkom 30 ml/h (5–15 µg/min) ter titiramo glede na klinični učinek. Zaradi možnosti nevarnih aritmij je pri intravenskem vbrizganju adrenalina potreben hemodinamski nadzor. Nosečnica naj prejema kisik. Nadzorovati in vzdrževati moramo dihalno pot.

Za zdravljenje bronhospazma lahko poleg adrenalina uporabimo bronhodilatatorje (npr. salbutamol). Kratkodelujoče beta agoniste lahko uporabljamo tudi v nosečnosti.¹³ Glukokortikoidi preprečijo ali skrajšajo podaljšane in dvofazne odzive, predvsem bronhospazem. V primeru podaljšane in hude anafilaktične reakcije ter pri anamnezi idiopatske anafilaktične reakcije ali astme damo metilprednizolon v odmerku 1–2 mg/kg per os ali intravensko, če nosečnica ni sposobna požiranja.

Če je anafilaksija refraktarna, torej se slabo odziva na zdravljenje z adrenalinom in s tekočino, dodamo vazopresor na zdravilo v infuziji, npr. dopamin v odmerku

5–20 µg/kg/min. Pri refraktarni anafilaksiji nekateri avtorji priporočajo še uporabo H₂-antihistaminika (ranitidin) v odmerku 50 mg kot dodatek H₁-antihistaminiku. Pri tej indikaciji dodamo še aminofilin.

Če je anafilaksija refraktarna, torej se slabo odziva na zdravljenje z adrenalinom, in nosečnica sicer prejema blokator receptorjev beta, vbrizgamo glukagon v odmerku 1–5 mg intravensko v 5 minutah, nato nastavimo infuzijo (5–15 µg/min) in titiramo do kliničnega učinka.

Pri manj hudi anafilaksiji I. stopnje (Tabela 2) brez hipotenzije in dušenja lahko uporabimo antihistaminik cetirizin ali loratadin per os.

Po epizodi anafilaksije je potrebno alergološko diagnosticiranje, da ugotovimo vzrok in preprečimo morebitno ponovno epizodo bolezni. Pri alergološkem diagnosticiranju je v veliko pomoč zapis o dogodku (vse dane učinkovine, časovni intervali od dajanja posamezne učinkovine do nastopa težav, opis težav in vitalnih parametrov ob tem, zdravila, ki so bila dana za zdravljenje anafilaksije) in natančna anamneza.

Nosečnica mora biti poučena o ukrepih za zmanjšanje tveganja pri stiku z alergenom in o samopomoči. Opremimo jo s kartico, na kateri so podatki o preobčutljivosti ter s setom za samopomoč (2 tableti hitrodelujočega antihistaminika, 64 mg metilprednizolona in glede na resnost reakcije in vzročni alergen tudi adrenalin v avtoinjektorju). Ob pozitivni anamnezi anafilaksije ne predpisujemo blokatorjev receptorjev beta oz. jih ukinemo.

Urtikarija

Urtikarija je precej pogosta kožna bolezen z značilnim srbečim in nekaj ur trajajočim izpuščajem, ki je podoben izpuščaju, ki nastane, kadar se opečemo s koprivo.³⁷ Večkrat se hkrati pojavi še oteklina mehkih tkiv, ki jo imenujemo angioedem.

Akutna urtikarija se pogosto pojavlja v sklopu virusnih okužb, po zaužitju nesteroidnih antirevmatikov, v več kot polovici primerov pa nima jasnega sprožilca. Alergija je redkokdaj razlog akutni urtikariji. Urtike se širijo po telesu več ur. Posamezne urtike

izginevajo in nastajajo nove. Bolnik nima sistemskih znakov, npr. tahikardije, hipotenzije, srbeža dlani in stopal (kar so sicer značilnosti anafilaksije). V okviru akutne urtikarije lahko nastane tudi angioedem ustnic ali jezika, ki pa se ne širi v grlo in ne ogroža življenja.

Kadar se urtike pojavljajo več kot 6 tednov, govorimo o kronični spontani urtikariji. To je redka bolezen. Vzroka največkrat ne ugotovimo, gre torej za idiopatsko kronično urtikarijo. Pri 45 % bolnikov s kronično urtikarijo ugotovimo elemente avtoimunosti, npr. avtoprotitelesa proti mastocitom. Posebna oblika je fizikalna urtikarija. Pri teh bolnikih pojav urtikarije sprožijo različni fizikalni dražljaji, npr. poteg ali pritisk na kožo (dermografska urtikarija), vibracije, mraz, toplota in drugo. Od 20 do 40 % bolnic, ki poišče zdravniško pomoč zaradi urtikarije v nosečnosti, ima v anamnezi že diagnosticirano in zdravljeno bolezen.³⁸

Klinični potek kronične urtikarije se v nosečnosti večinoma izboljša, verjetno zaradi fiziološko povečanih koncentracij steroidnih hormonov.³⁸ Kljub temu pa je to najpogostejša kožna bolezen nosečnic.

Diferencialnodiagnostično v nosečnosti razmišljamo o pruritičnih urtikarijskih papulah ali o nosečniških plakih.³⁹

Osnova zdravljenja urtikarije v nosečnosti so peroralni H₁-antihistaminiki, torej loratadin ali cetirizin. Uporaba terapevtskih odmerkov antihistaminikov med nosečnostjo je upravičena, če je zdravilo potrebno za zmanjšanje simptomov. Antihistaminiki ne odpravijo urtikarije takoj, večinoma pa umirijo srbež do znosne mere, in sicer v nekaj urah do nekaj dneh.

Če antihistaminik v običajnem dnevnem odmerku ne umiri simptomov urtikarije, je smiselno, da odmerek povečamo do trikratnega dnevnega odmerka. V raziskavah, v katerih značilnih razlik glede pojavnosti prirojenih napak niso našli, so npr. za loratadin uporabili odmerke od 10 do 60 mg.¹¹ Bolnico s kronično urtikarijo naj vodi specialist tega področja.

Nosečnica z akutno urtikarijo na urgenci

Bolnico, ki nima dejavnikov tveganja za anafilaksijo, zdravimo s peroralnimi antihistaminiki. Če so se urtike pojavile nenadoma ali do eno uro po izpostavitvi potencialnemu alergenu (piki žuželk, zdravnila, hrana) nosečnico opazujemo najmanj eno uro. Če se v tem času ne razvijejo znaki anafilaksije, lahko zaključimo, da gre za urtikarijo kot osamljeno kožno prizadetost. Adrenalin uporabimo le, če ob urtikariji ugotovimo še druge klinične znake anafilaksije.

Literatura

- Dahl R, Andersen PS, Chivato T, Valovirta E, de Monchy J. National prevalence of respiratory allergic disorders. *Respir Med* 2004; 98: 398–403.
- Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224–34.
- Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 341–8.
- Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2006.
- MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY>.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2006.
- Reprotox—An Information System on Environmental Hazards to Human reproduction and Development. Dosegljivo na: <http://www.reprotox.org/>.
- Kallen B, Olausson PO. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Saf Med* 2001; 14: 115–9.
- Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 183–6.
- Källen B. Drugs in pregnancy: the dilemma of labeling. *Drug Inf J* 1999; 33: 1135–43.
- Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovitch M, Addis A, et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 479–83.
- Fabro S, Smith RL, Williams RT. Toxicity and teratogenicity of optical isomers of thalidomide. *Nature* 1967; 215: 298.
- Geršak K, Škrat-Kristan S, Košnik M. Nosečnost in astma. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 564–9.
- Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 394–400.

15. Edwards MJ, Agho K, Attia J, Diaz P, Hayes T, Illingworth A. Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy. *Am J Med Genet A* 2003; 120: 459–63.
16. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 585: e1-e7.
17. Falt A, Bentsson B, Kennedy B, Gyllenberg A, Lindberg L, Thorsson L, et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 798–802.
18. Clark SL, Cotton DD, Hankins GDV, Phelan JP. *Critical Care Obstetrics*. 3rd ed. Malden, Mass: Blackwell Science; 1997.
19. Malm L. Pharmacological background to decongesting and anti-inflammatory treatment of rhinitis and sinusitis. *Acta Oto-laryngol Suppl* 1994; 515: 53–5.
20. Graf P, Hallen H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 71–5.
21. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastro-schisis. *Teratology* 1992; 45: 361–7.
22. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 268–72.
23. Bousquet J, Van-Cauwenberge P, Khaltaev N, the ARIA group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): in collaboration with the World Health Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S1-S315.
24. Nuutinen J, Holopainen E, Haahtela T, Ruoppi P, Silvasti M, et al. Balanced physiological saline in the treatment of chronic rhinitis. *Rhinology* 1986; 24: 265–9.
25. Zdravljenje anafilaksije – strokovna izhodišča. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 479–81.
26. Grady K, Howell C, Cox C, eds. *The MOET Course Manual. Managing Obstetric Emergencies and Trauma*. 2nd ed. London: RCOG Press; 2007.
27. Martin SR, Foley MR. Intensive care in obstetrics: an evidence based review. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 673–89.
28. Kerr MG. The mechanical effects of gravid uterus in late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1965; 72: 513–29.
29. Ueland K, Novy MJ, Peterson EN, Metcalfe J. Maternal cardiovascular dynamics IV: the influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 856–64.
30. Marx GF. Cardiopulmonary resuscitation of the late pregnant woman. *Anesthesiology* 1982; 56: 156.
31. DePace N, Betesh SS, Kotter MN. 'Postmortem' cesarean section with recovery of both mother and offspring. *JAMA* 1982; 248: 971–73.
32. Paull J. A prospective study of dextran-induced anaphylactoid reactions in 5745 patients. *Anaesth Intens Care* 1987; 15: 163–7.
33. Katz V, Balderston K, DeFreest M. Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1916–20; discussion 1920–1.
34. Keep SF, Lockey RF, Simons FER. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Health organization. *Allergy* 2008; 65: 1061–70.
35. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 871–3.
36. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis. An updated practise parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S483–523.
37. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465–74.
38. Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ. Eczema in pregnancy. *BMJ* 2007; 355: 152–4.
39. Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2006.